

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**E.A.P DE TECNOLOGIA MEDICA**

**“ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS Y  
CARACTERISTICAS CLINICO-HEMATOLOGICAS EN  
PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON LMC (LEUCEMIA  
MIELOIDE CRONICA) ATENDIDOS EN EL INEN  
(INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES  
NEOPLASICAS) DURANTE EL PERIODO 2000-2009”**

**TESIS**

**Para optar el Título Licenciado en Tecnología Médica Área de  
Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica**

**AUTOR**

**Lisset Katherine Moreno Reyes**

**ASESOR**

**Ricardo Mafalky Rodríguez Torres**

**Lima – Perú**

**2015**

## **AGRADECIMIENTO**

Cada logro alcanzado es fruto de esfuerzos, que van su sumando con tesón y optimismo y todo ello con el apoyo a quienes hoy muestro mi agradecimiento:

A mi alma mater, la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, institución emblemática; hago extensivo mi reconocimiento a cada uno de mis maestros (médicos, tecnólogos médicos, biólogos) que a través de estos cinco años fueron partícipes de mi formación.

Al INEN, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, sede de internado donde tengo los mejores recuerdos gratos de Tecnólogos Médicos amando y haciendo grande nuestra profesión.

Al maestro y amigo: Lic. TM Ricardo Rodríguez Torres, un ejemplo de profesionalismo y calidad humana. A quien debo, ver concretado uno de mis primeros objetivos profesionales.

A mi familia, padres y hermanos, de quienes recibí en todo momento su apoyo incondicional, en estos cinco años de formación. Mis logros, son también de ellos y para ellos.

A todos, mil gracias.

## **DEDICATORIA**

A mis padres, por su eterno e incondicional amor. Su tenacidad para hacer las cosas y lograr lo que se proponen, son figura ejemplar. Su calidez, para apoyarme en todo momento. Por su día a día a mi lado.

A todos y cada una de las personas que significan tanto y son importantes para mí ,que pasaron por mi vida dejándome un lección , a aquellos que han tenido una palabra, una sonrisa o un gesto cariñoso que me sirvieron de aliento para continuar, por apoyarme con sabiduría y ejemplo en el caminar de mis días.

## INDICE

I. RESUMEN	6
II. INTRODUCCIÓN	9
2.1 Planteamiento del problema y justificación	9
2.2Objetivos	11
2.3Definición de términos	11
III. DISEÑO METODOLOGICO	16
3.1 Tipo de estudio	16
3.2Población	16
3.3Muestra	16
3.4Tipo de muestreo	16
3.5Criterios de selección	16
IV. RESULTADOS	16
4.1 Aspectos epidemiológicos	16
4.2Características clínicas	18
4.3Parámetros hematológicos	21
V. DISCUSIÓN	32
VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	39
BIBLIOGRAFÍA	
ANEXOS	

<b>INDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS</b>	<b>Página</b>
<b>Gráfico 1.</b> Distribución de población según género.	17
<b>Tabla 1.</b> Distribución de frecuencia para edad y género, según número de casos	18
<b>Tabla 2.</b> Distribución de frecuencia según procedencia	18
<b>Tabla 3.</b> Distribución de casos nuevos de LMC por año 2000-2009.	19
<b>Tabla 4.</b> Distribución de frecuencia de fase de LMC, según sexo y edad.	20
<b>Gráfico 2.</b> Distribución de fases de la LMC según género	20
<b>Gráfico 3.</b> Distribución de Frecuencias, según edad.	21
<b>Tabla 5.</b> Distribución de frecuencia de signos y síntomas en LMC.	21
<b>Tabla 6.</b> Distribución de casos con curso bifásico de progresión de LMC.	22
<b>Tabla 7.</b> Distribución de casos con curso trifásico de progresión de LMC	22
<b>Tabla 8.</b> Media y Desviación estándar en los Valores de hemoglobina, según grupo etario-fase crónica	23
<b>Gráfico 4.</b> Distribución de frecuencias ,según grado de anemia en fase crónica	24
<b>Tabla 9.</b> Media y Desviación estándar en los recuentos de leucocitos, según grupo etario.	24
<b>Tabla 10.</b> Valores del recuento de plaquetas según edad expresados en media y desviación estándar	25
<b>Tabla 11.</b> Media y Desviación estándar en los Valores de hemoglobina, según grupo etario-fase acelerada	27
<b>Gráfico 5.</b> Distribución de frecuencias según grado de anemia en fase acelerada	27
<b>Gráfico 6.</b> Distribución de grado de anemia en fase blástica.	29
<b>Gráfico 7.</b> Distribución de casos de estudio cito genético	31

## I. RESUMEN

**Objetivo:** Determinar los aspectos epidemiológicos y características clínico-hematológicas en pacientes con LMC atendidos en el INEN (Instituto Nacional De Enfermedades Neoplásicas) durante el período 2000-2009

**Métodos:** La muestra estuvo conformada por las historias clínicas de pacientes diagnosticados con LMC de Novo, atendidos en el INEN durante el periodo 2000 – 2009. Fueron 316 casos que cumplieron los criterios de inclusión, se elaboró una ficha de recolección de datos para el registro de la información obtenida en las historias clínicas revisadas.

**Resultados:** De 316 casos estudiados, la distribución según género corresponde a 195 (61.7%) varones y 121 (38.3%) mujeres. Se halló predominio masculino, la relación masculino/femenino fue 1.6/1. Según las fases de LMC, 251 casos (79.4%) se diagnosticaron en fase crónica; 34 casos (10.8%) fase acelerada y 31 casos (9.8%) en fase blástica. La edad promedio al diagnóstico fue 38 años (rango de 3 a 88 años)

Al momento del diagnóstico, se registraron los siguientes síntomas, según su frecuencia: hepatomegalia y/o esplenomegalia (25.6%), pérdida de peso (16%), dolores óseos/articular/abdominal (11.8%), astenia (10.9%) y fiebre (6.7%).

Las características hematológicas de LMC en fase crónica, fueron: el valor promedio de hemoglobina ( $\bar{x}_{Hb}$ ) fue 8.53 g/dL, en el grupo pediátrico como adulto. La media del recuento de leucocitos ( $\bar{x}_{leu}$ ) fue  $21.92 \times 10^3/L$  en población pediátrica y en adultos,  $26.44 \times 10^3/L$ . La media del recuento de plaquetas ( $\bar{x}_{PL}$ ) alcanzó  $324.59 \times 10^3/uL$ , en pediátricos y  $408.52 \times 10^3/uL$  en adultos. El perfil de coagulación muestra para el tiempo de protrombina ( $\bar{x}_{TP}$ ) la media fue 15.9 segundos, en el tiempo de tromboplastina parcial activado ( $\bar{x}_{TPTa}$ ) 41.3 segundos, fibrinógeno ( $\bar{x}_{Fb}$ )

4.1g/L y en la concentración del dímero D, hay un predominio de resultados positivos sobre los negativos (40/31).

En fase acelerada, se halló una  $\bar{x}_{Hb}$  8.15 g/dL, en pediátricos y 8.17 g/dL en adultos. La  $\bar{x}_{leu}$  30.4  $\times 10^3$ /L en pediátricos (todos varones) y en adultos 30.13  $\times 10^3$ /L. Los valores de plaqueta, en pediátricos  $\bar{x}_{PL}$ : 420.7 $\times 10^3$ /uL y en adultos,  $\bar{x}_{PL}$ : 387.69 $\times 10^3$ /uL. En esta fase, el perfil de coagulación muestra una  $\bar{x}_{TP}$ : 15.9 segundos,  $\bar{x}_{TPTa}$ : 37.2 segundos, fibrinógeno  $\bar{x}_{Fb}$ : 4.3 g/L y para el dímero D, hay predominio de resultados negativos sobre positivos (12/2).

En fase blástica se halló una  $\bar{x}_{Hb}$  7.61 g/dL, en adultos, sólo un caso pediátrico con hemoglobina de 2.9 g/dL. Los leucocitos tienen una  $\bar{x}_{leu}$  36.05  $\times 10^3$ /L, en población adulta y las plaquetas  $\bar{x}_{PL}$ : 343.36 $\times 10^3$ /uL. La  $\bar{x}_{TP}$  fue 19.4 segundos,  $\bar{x}_{TPTa}$  41.1 segundos,  $\bar{x}_{Fb}$  4.7g/L y para el dímero D, hay predominio de resultados positivos sobre los negativos (11/2).

**Conclusiones:** Basados en los resultados se concluye que hay predominio masculino en el diagnóstico de LMC. La distribución de casos/año es homogénea siendo mayor el número durante 2000(34/316), 2004(34/316), 2006(38/316) y 2009(37/316).

Según la revisión de las historias clínicas, hubo anemia moderada en fase crónica y acelerada mientras tanto la fase blástica presentó anemia severa. La leucocitosis es común a las 3 fases. El recuento de plaquetas es variable, en las fases de LMC, hallándose un caso con incremento y uno disminuido. La prueba de coagulación con valores por encima del rango normal se dio en el tiempo de protrombina, siendo las medias de las demás pruebas dentro de los rangos normales. El dímero D positivo se reportan principalmente en fase crónica(40/71) y blastica (11/13)

## II INTRODUCCION

La Leucemia mieloide crónica (LMC) fue descrita por Hughes Bennet, a inicios del siglo XIX quien mencionó que se trataba de una enfermedad infecciosa que causaba hipertrofia en hígado y bazo, hasta provocar la muerte. Algún tiempo después, Virchow publicó un caso similar en el que menciona que la enfermedad no era infecciosa y que implicaba un incremento en número de células sanguíneas, por lo que acuñó el término de leucemia. En 1870, Neumann reconoció que las células leucémicas descritas se originaban en la médula ósea y casi cien años después, Nowel y Hungerford (1960) describieron el hallazgo en esta enfermedad de un cromosoma anormal presente. En 1973, Janet Rowley reporta que el cromosoma anormal resulta por la translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 dándole el nombre de cromosoma Philadelphia (Ph) <sup>(1,2,3,4)</sup>.

La clasificación de la Organización mundial de la salud (OMS) 2008, para neoplasias hematológicas define características morfológicas, inmunofenotípicas, citogenéticas y de biología molecular con el fin de establecer el linaje de las células y el estado de maduración de las mismas <sup>(5)</sup>.

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas conforman un grupo diverso de enfermedades clonales que se originan en la célula madre pluripotencial, caracterizados por la proliferación aumentada de células de una o más líneas mieloides (granulocítica, eritroide y plaquetaria). Este grupo está conformado por la leucemia mieloide crónica BCR-ABL positivo, policitemia vera, trombocitopenia esencial y mielofibrosis idiopática. <sup>(6)</sup>

La leucemia mieloide crónica (LMC) presenta un marcador citogenético característico producto de la yuxtaposición del gen ABL del cromosoma 9 y del gen BCR del cromosoma 22. La actividad no regulada de la proteína tirosina cinasa, consecuencia de la fusión BCR-ABL, se relaciona a una maduración normal y efectiva por ello se observa la producción de células mieloides totalmente diferenciadas, como los granulocitos. El curso de esta enfermedad suele ser



bifásica (en algunos casos trifásica), de evolución gradual hasta llegar al punto donde la brecha que la distingue de una leucemia aguda, es discutible. Afecta de modo primario a la médula ósea y en menor grado a los órganos hematopoyéticos secundarios. Se presenta en individuos cuyas edades oscilan entre la cuarta y quinta década de vida, con ligera predisposición en varones. Durante los últimos años se han realizado notables progresos para entender los mecanismos de señalización mediados por BCR-ABL. Estos condujeron posteriormente a una terapia dirigida, así como métodos para el monitoreo molecular de la enfermedad (7,8,9). Convirtiéndose en un modelo ideal para el estudio de técnicas moleculares que ayuden a una mejora del tratamiento y búsqueda de nuevas opciones terapéuticas (10)

La incidencia de LMC en Estados Unidos es de 1 a 1.5 casos por cada 100000 personas, siendo diagnosticados entre 3500 y 5000 nuevos casos por año lo que provoca que este padecimiento alcance una frecuencia de 14% de todos los casos diagnosticados por leucemia. (2,12)

La edad al diagnóstico varía entre los 55 a 60 años, los pacientes menores de 20 años corresponden a menos del 10%. En los últimos años, hay menor número de pacientes mayores de 60 años (1,13), siendo extremadamente rara la presentación de LMC en niños menores de 10 años (14), el predominio es ligeramente en varones, con una relación de 1,3:1 (2,15,16)

La LMC brinda un paradigma importante para la comprensión de los eventos genéticos y epigenéticos que direccionan expresiones aberrantes en la diferenciación de las células progenitoras, auto-renovación y supervivencia durante las fases tempranas como avanzadas de la enfermedad (11)

## **2.1 Planteamiento del Problema y justificación**

En Perú, la información publicada por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), basada en el registro de cáncer de Lima Metropolitana, indica

que la LMC, se encuentra entre las cinco neoplasias malignas más frecuentes, especialmente en los varones. Además, en el 2004, represento la sexta causa de muerte debido a cáncer, en ambos géneros (4.5% del total de defunciones), manteniendo su mayor incidencia en los varones <sup>(12)</sup>

En base a ello se desprende la siguiente pregunta : ¿Cuáles son los aspectos epidemiológicos y características clínico-hematológicas en pacientes diagnosticados con leucemia mieloide crónica atendidos en el INEN durante el periodo 2000-2009?

El presente estudio se justifica en base a contribuir con la actualización de los datos epidemiológicos de esta enfermedad hematológica necesarios para dar de conocimiento a nuestra comunidad científica frente a esta patología. Dado la importante repercusión en la salud presente y futura, junto al interés que suscita actualmente en la comunidad científica. La leucemia mieloide crónica es considerada actualmente como un problema de salud pública, que tiende a incrementarse a medida que la población envejece <sup>(1,5)</sup> es por ello la atención que merece y la necesidad de innovar con nuevas estrategias y opciones terapéuticas para el diagnóstico y tratamiento de esta patología.

Orientar a la adquisición de conocimientos relacionados a las características clínicas y hematológicas que permitan una mejor pericia en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de esta enfermedad. El 50% de las LMC pueden alcanzar ser diagnosticadas por exámenes de laboratorio de rutina tal como el hemograma <sup>(12)</sup> , que identifica anomalías en cualquiera de los tres linajes mieloides, del mismo modo el mielograma se convierte en la principal herramienta del clínico sumada a la sintomatología y exámenes complementarios de diagnóstico por imágenes.

La ejecución del estudio, se justifica la heterogeneidad en los criterios de actuación entre los diferentes profesionales implicados en el manejo de esta enfermedad por la gran cantidad de publicaciones con desigualdad calidad y el elevado consumo de recursos que supone su tratamiento, y sobre todo la ausencia de instrumentos ajustados a la realidad nacional. <sup>(2)</sup>

## 2.2 OBJETIVOS

### 2.2.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar los aspectos epidemiológicos y características clínico- hematológicas en pacientes con LMC atendidos en el INEN durante el período 2000-2009.

### 2.2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Conocer los aspectos epidemiológicos de pacientes con LMC, por género, edad y procedencia.
- Determinar las características clínicas de los pacientes con LMC.
- Conocer las características hematológicas en sangre periférica de los pacientes con LMC según edad, sexo y fases de LMC.
- Determinar la frecuencia de pacientes con LMC atendidos en INEN según distribución de casos por año.

## 2.3 Definición de Términos

### LMC (leucemia mieloide crónica)

La LMC es una neoplasia mieloproliferativa que se origina en una célula anormal madre pluripotencial de la médula ósea y está asociado con el gen de fusión BCR-ABL(Breakpoint Cluster Region) situado en el Cromosoma Filadelfia <sup>(2,17,18)</sup> . Aunque la principal conclusión inicial es leucocitosis neutrofílica, el BCR-ABL se encuentra en todos los linajes mieloide, así como en algunas células linfoides y las células endoteliales <sup>(17)</sup>

Hay en esta entidad un asincronismo de la maduración núcleo citoplasmática y la producción de la proteína P210 BCR-ABL sintetizada al ocurrir la traslación recíproca de material genético entre los cromosomas 9 y 22, t(9; 22) (q34; q11),(33) Este cromosoma ha sido también identificado en el 5% de los niños con leucemia linfóide aguda y en el 15 a 30% de los adultos con esta misma

enfermedad; de igual modo se puede encontrar presente en el 2% de los casos de leucemia mieloide aguda <sup>(19)</sup>

### **Estructura del cromosoma Ph**

El cromosoma Ph es un cromosoma 22 acortado resultante de una translocación recíproca  $t(9;22)(q34;q11)$  entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 y aparece en más del 95% de las LMC<sub>(7,9,20)</sub>. La translocación añade un segmento 3' del gen ABL del cromosoma 9q34 a la región 5' del gen BCR en el cromosoma 22q11, creando un gen híbrido BCR-ABL que se transcribe en un ARNm BCR-ABL <sup>(20,21)</sup> *Ver Fig. 1.*

Basados en la observación de que la parte ABL en la proteína quimérica es casi invariablemente constante, mientras que la porción BCR varía ampliamente, se puede deducir que ABL probablemente aporta el principio transformante, mientras que el diferente tamaño de la secuencia BCR dicta el fenotipo de la enfermedad <sup>(10)</sup>

Dependiendo del sitio de ruptura en el gen BCR se pueden formar 3 tipos de BCR-ABL; el gen híbrido predominante en la LMC clásica, una proteína de fusión citoplasmática de 210 kd, responsable de la mayoría de las anomalías fenotípicas de la fase crónica; puede ser b3a2, en el 55% de los casos o b2a2 en el 40%. Esta proteína se observa en más del 95% de los sujetos con la enfermedad y en el 20% de los pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA) <sup>(10,22)</sup>

Mucho menos frecuente, se produce la proteína de 190 kd que está presente en el 10% de las LLA del adulto y en el 5% de las LLA pediátricas. Cuando el punto de ruptura ocurre en la región mínima en las secciones de transcripción e19a2, la enfermedad se presenta con monocitosis, neutrofilia o trombocitopenia. Cuando la lesión está en la proteína de 230 kd, que corresponde al punto de ruptura menos frecuente, se ha descrito una forma neutrofílica de LMC, semejante a la leucemia neutrofílica crónica, pero Ph-positiva y asociada con el transcrito c3a2 del gen BCR-ABL <sup>(2,7,15,22)</sup>

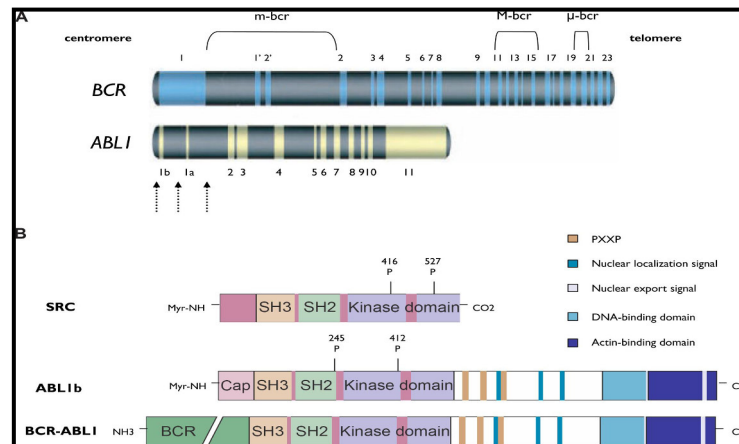


Fig.1 Representación esquemática de los genes BCR y ABL

Formación del gen fusión BCR/ABL estructura y composición (21)

## Gen ABL

El gen ABL normal humano es homólogo al oncogén v-abl presente en el virus de la leucemia murina de Abelson y codifica a una proteína cinasa de tirosina no receptor, con peso molecular de 145 Kda. Tiene regiones involucradas en la función cinasa de tirosina y en la unión con otras proteínas, así como señales de localización nuclear, sitios de unión al DNA y sitios de transporte nuclear que le permiten oscilar entre el citoplasma y el núcleo, así como asociarse con la cromatina<sup>(21)</sup>. Las funciones del ABL han sido asociadas con apoptosis, en respuesta a radiación ionizante y a inductores de daño del ADN. Estos agentes activan la actividad cinasa de ABL en núcleo y permiten realizar su función en el citoplasma mediante la activación de señales proapoptóticas inducidas por p73. Sin embargo, la función apoptótica de ABL se bloquea cuando esta se encuentra asociada a la proteína del retinoblastoma. Estas funciones han ubicado al ABL como un agente regulador del ciclo celular en respuesta a daño y estrés genotóxico (2,10)

## Gen BCR

El gen BCR, codifica a una proteína ubicua de 160Kda que posee actividad serina-treonina cinasa, cuyo único sustrato identificado es la proteína Bap 1, un miembro

de las familias de las proteínas reguladoras del ciclo celular. La región central de BCR contiene una región que estimula el intercambio de GTP por GDP, mientras que el extremo carboxilo terminal tiene actividad GTPasa para Ras. Sin embargo, BCR parece responder como transductor de señales, su verdadero papel biológico no ha sido determinado, aunque su participación en leucemias Ph positivas parece de gran importancia. (2,10,21)

### **Proteína BCR/ABL**

En la proteína BCR-ABL se mantienen los dominios que corresponden a los fragmentos de las proteínas BCR y ABL que los conforman. En la mitad ABL se encuentra la región con actividad tirosin quinasa que contiene un sitio de auto fosforilación y en la BCR existe una tirosina en la posición 177. La producción continua de esta enzima induce múltiples interacciones proteicas que intervienen en diferentes vías de transmisión de señales intracelulares que conducen a la transformación maligna. Una de las diferencias entre la proteína ABL normal y la anormal ,esta dada por que la proteína ABL aparece tanto en el núcleo como en el citoplasma y puede ir de un lado a otro entre los compartimentos; mientras que la proteína BCR/ABL es exclusivamente citoplasmática. El ABL es principalmente nuclear, una proteína proapoptotica que tiene como función clave la respuesta celular al estrés genotóxico. En contraste, el BCR/ABL es antiapoptotico (2,10,21)

### **III DISEÑO METODOLOGICO**

#### **3.1 Tipo de estudio**

El estudio es descriptivo, retrospectivo y de corte transversal.

#### **3.2 Población**

Historias clínicas de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

#### **3.3 Muestra**

Historias clínicas de pacientes diagnosticados con leucemia mieloide crónica de Novo, en el INEN durante el periodo 2000 – 2009.

#### **3.4 Tipo de muestreo**

No requiere pues se incluyen todas las historias clínicas en el período de tiempo.

#### **3. 5 Criterios de selección**

##### **3.5.1 CRITERIOS DE INCLUSION**

- Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica en el INEN.
- Historias clínicas completas con la suficiente información para el propósito del estudio.

##### **3.5.2 CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Pacientes que hayan iniciado tratamiento en otras instituciones.

## IV RESULTADOS

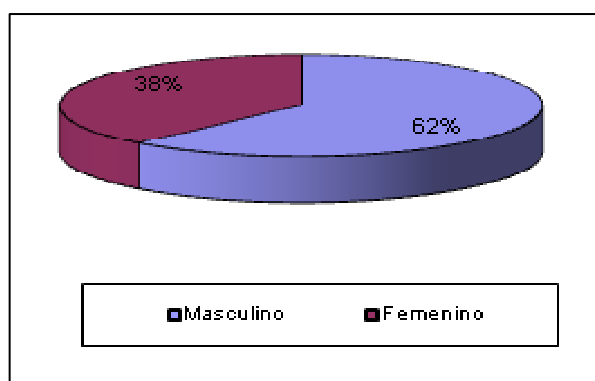
Se revisaron 331 historias clínicas de pacientes atendidos en el INEN con diagnóstico de LMC, registradas en el periodo 2000 - 2009, de las cuales, sólo 316 (100%) cumplieron los criterios de inclusión de la investigación.

### 4.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Los pacientes distribuidos según género corresponden a 195 (61.7 %) del sexo masculino y 121 (38.3%) pertenecieron a pacientes del sexo femenino siendo la relación masculino/femenino a 1.6. Ver gráfico 1.

El rango de edad de los pacientes al momento del diagnóstico oscila entre los 3 años (mínima) y 88 años (máxima), la media de edad corresponde a 38 años.

**Gráfico 1 .Distribución de población según género.**



Fuente: Autoría personal

Para la edad, se realizó la distribución de frecuencia según intervalos de edad y género (ver tabla 1).

Según lugar de procedencia de los pacientes, 155 son naturales de Lima (49.1%), 158 de otros departamentos del Perú (50%) y 3 casos no reportan su lugar de origen (0.95%). Ver tabla 2 para detalle.



**Tabla 1: Distribución de frecuencia para edad y género, según número de casos.**

RANGO DE EDAD (años)	MASCULINO	FEMENINO
0-10	6	3
11-20	22	13
21-30	44	17
31-40	47	27
41-50	33	34
51-60	20	14
61-70	18	8
71-80	5	4
81-90	0	1
<b>TOTAL</b>	195	121

Fuente: Fuente: Autoría personal

**Tabla 2: Distribución de frecuencia según procedencia**

PROCEDENCIA	NÚMERO DE CASOS	%
LIMA	155	49.1
OTROS	158	50
NO REPORTA	3	0.95

Fuente: Fuente: Autoría personal

La distribución de diagnósticos de LMC tiene un rango de 24 a 38 casos nuevos por año, que al expresarse porcentualmente, resultan equivalentes en todo el periodo estudiado, mayor detalle en la siguiente tabla 3.

La distribución de casos por departamentos se detallan en el anexo 1.

**Tabla 3. Distribución de casos nuevos de LMC por año 2000-2009.**

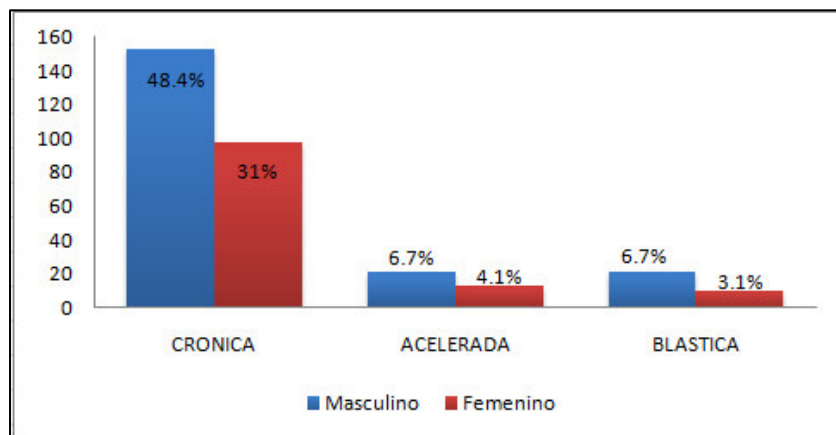
AÑO	NUMERO DE CASOS	%
2000	34	11
2001	24	8
2002	33	10
2003	33	10
2004	34	11
2005	26	8
2006	38	12
2007	26	8
2008	31	10
2009	37	12
<b>TOTAL</b>	316	

Fuente: Fuente: Autoría personal

## 4.2 CARACTERISTICAS CLINICAS

Según los diagnósticos, se registraron 251 casos (79.4%) con diagnóstico de LMC fase crónica; 34 casos (10.8%) correspondientes a fase acelerada y 31 casos (9.8%) con diagnóstico de LMC en fase blástica. La distribución de casos según fase al diagnóstico, género y edad, se detallan en la siguiente tabla 4.

Se observó en la mayoría de intervalos, el predominio del género masculino, al momento del diagnóstico en las tres fases de LMC, se determinó una relación según género masculino/femenino de 1.5/1 en fase crónica, 1.6/1 en fase acelerada y 2.1/1 en fase blástica. Ver detalle en el siguiente gráfico 2.

**Gráfico 2: Distribución de fases de la LMC según género**

Fuente: Fuente: Autoría personal

**Tabla 4: Distribución de frecuencia de fase de LMC, según sexo y edad.**

	FASE CRONICA		FASE ACELERADA		FASE BLASTICA	
RANGO DE EDAD (años)	M*	F+	M*	F+	M*	F+
0-10	3	3	2	0	1	0
11-20	18	13	3	0	1	0
21-30	36	15	4	1	4	1
31-40	33	19	4	5	7	3
41-50	30	27	3	1	3	5
51-60	15	11	2	3	4	0
61-70	16	7	1	0	0	1
71-80	2	2	3	3	1	0
81-90	0	1	0	0	0	0
TOTAL	153	98	21	13	21	10

\* Masculino; +Femenino

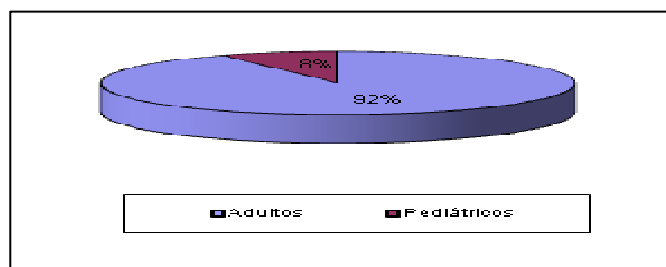
Fuente: Fuente: Autoría personal

El mayor porcentaje de casos, se reportó entre los 21 y 50 años. Los grupos con menor número de casos se registraron en los grupos de edades más

extremos(3años-88años). En menores de 10 años (2.8%) y mayores de 70 años (3.8%). Ver tabla 4

Los pacientes pediátricos (menores a 18 años) corresponden al 7.9% de los casos estudiados y siendo 92.1% adultos .Ver gráfico 3.

**Gráfico 3. Distribución de Frecuencias, según edad.**



Fuente: Fuente: Autoría personal

#### 4.2.1 Sintomatología al momento del diagnóstico

La frecuencia de los signos y síntomas reportados en las historias clínicas de los pacientes con LMC independientemente de la fase de enfermedad son detalladas en la tabla 5.

**Tabla 5. Distribución de frecuencia de signos y síntomas en LMC.**

Signos y síntomas	Casos (n)	%
Hepatomegalia y/o esplenomegalia	168	25.61
Pérdida de peso	105	16.01
Dolores óseos,articular,abdominal	78	11.89
Astenia	72	10.98
Fiebre	44	6.1
Malestar general	42	6.4
Anorexia	34	5.18
Cefalea	30	4.57
Palidez	31	4.73
Lesiones purpúricas(petequias y equimosis)	14	2.13
Vómitos	10	1.52

<b>Fátiga</b>	9	1.37
<b>Sudoración nocturna</b>	7	1.07
<b>Asintomático</b>	8	1.22
<b>Priapismo</b>	4	0.61

Fuente: Fuente: Autoría personal

#### 4.2.2 Progresión de la enfermedad

Se hallaron 36 casos (11.4%) que registran progresión de la enfermedad de una fase a otra. Para los resultados del estudio se distribuyeron los 36 casos según fases de progresión; de manera que 27 casos mostraron una progresión bifásica mientras los restantes 09 casos mostraron progresión a las tres fases de la LMC

Para describir la celeridad de la progresión se fija un intervalo de un año, siendo así que para el grupo de pacientes con progresión bifásica, 11 presentaron la progresión en menos de un año, mientras 16 reportan la progresión en un intervalo mayor al año. Ver la tabla 6.

**Tabla 6. Distribución de casos con curso bifásico de progresión de LMC.**

	≤ 1AÑO				> 1AÑO			
	Adulto		Pediátrico		Adulto		Pediátrico	
FASES	M*	F+	M*	F+	M*	F+	M*	F+
<b>Crónica-Acelerada</b>	6	2	0	0	6	4	2	0
<b>Crónica-Acelerada</b>	1	0	1	0	0	0	0	0
<b>Acelerada-Blástica</b>	0	0	1	0	1	0	3	0
<b>Crónica-acelerada-blastica</b>	9							
<b>TOTAL</b>	7	2	2		7	4	5	0

\* Masculino; +Femenino

Fuente: Fuente: Autoría personal

En el grupo que mostraron el curso trifásico de LMC, 9 casos reportaron intervalos de tiempo semejantes para la progresión. Hay 5 mujeres y 4 varones. De acuerdo a la edad, tenemos un caso pediátrico y 8 adultos, ver tabla 7.

**Tabla 7. Distribución de casos con curso trifásico de progresión de LMC**

FASE CRONICA -ACELERADA-BLASTICA	≤ 1AÑO	> 1AÑO
Fase crónica a fase acelerada	6	3
Fase acelerada a fase blástica	6	3
<b>TOTAL</b>	9	

Fuente: Fuente: Autoría personal

### 4.3 PARAMETROS HEMATOLOGICOS

La información registrada en los parámetros hematológicos, es principalmente al momento del diagnóstico, además al registrar progresión de enfermedad, se recolectaron dichos resultados, que se presentan a continuación.

#### 4.3.1 FASE CRONICA

Se revisaron 251 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de LMC en fase crónica. Los valores de hemoglobina registrados varían desde 5.1 g/dL hasta 16.5g/dL, en población pediátrica, caso similar se observa en población adulta donde el valor mínimo reportado es 3.3g/dL y valor máximo corresponde a 15.2g/dL. Los valores mínimos de hemoglobina fueron en varones pediátricos como adultos. La distribución de datos es semejante en ambas poblaciones con una  $\bar{x}_{Hb}$  de 8.53 g/dL. Ver tabla 8.

**Tabla 8. Media y Desviación estándar en los Valores de hemoglobina, según grupo etario.**

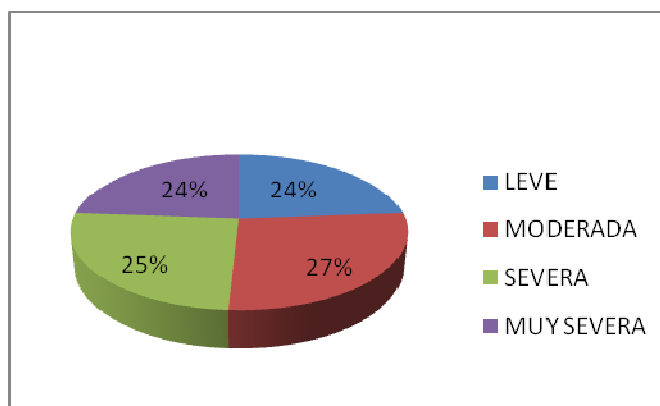
Hemoglobina (g/dL)	PEDIATRICO	ADULTO
<b>Media</b>	8.53	8.53
<b>Desviación estándar</b>	2.91	2.34
<b>Mínimo</b>	5.1	3.3
<b>Máximo</b>	16.5	15.2

Fuente: Fuente: Autoría personal

A partir de los criterios clínicos de la OMS para el diagnóstico y categorización de la anemia (ver Anexo 2), se reporta que la “anemia moderada” alcanza al 27% de casos (49/202), mientras la “anemia severa” se reporta en 25% (46/202) del total. Ver gráfico 4.

La distribución según género reportó que 81.17% (125/154) de varones presentaron anemia frente al 79.38% (77/97) del género femenino.

**Gráfico 4. Distribución de frecuencias según grado de anemia en fase crónica.**



Fuente: Fuente: Autoría personal

Los resultados reportados para el recuento de leucocitos oscilan entre  $4.1 \times 10^9/L$  y  $59.1 \times 10^9/L$ , en población pediátrica. Los valores mínimos y máximos de leucocitos reportados en población adulta van desde:  $0.68 \times 10^9/L$  a  $88.4 \times 10^9/L$ , ver la tabla 9. En ambos grupos tanto los valores mínimos y máximos corresponden principalmente a varones.

**Tabla 9: Media y Desviación estándar en los recuentos de leucocitos, según grupo etario.**

Leucocitos ( $10^9/L$ )	PEDIATRICO	ADULTO
Media	21.92	26.44
Desviación estándar	17.25	15.84
Mínimo	4.1	0.68
Máximo	59.1	88.4

Fuente: Fuente: Autoría personal

En gran porcentaje de casos predomina la leucocitosis 79.29% (199/251), mientras los recuentos bajos alcanzaron al 3.59% (6/251), se puede indicar que el hallazgo de una leucopenia en la fase crónica es muy rara.

La distribución según género se muestra de la siguiente manera: 81.05% y 3.92% de leucocitosis y leucopenia en varones respectivamente. Para el género femenino se halla leucocitosis en el 76.53% de casos, y leucopenia en 3.06%.

Los datos recolectados para los recuentos de plaquetas se detallan en la tabla 10, los valores oscilan entre  $5.5 - 990 \times 10^9$  cel/uL para la población pediátrica y 12 y  $985 \times 10^9$  cel/uL en el caso de la población adulta. En ambos casos, los valores mínimos pertenecen al género masculino. El valor más alto registrado fue  $990 \times 10^9$  cel/uL correspondiente a una niña y el valor más alto fue un varón adulto alcanzando  $985 \times 10^9$  cel/uL. Cabe resaltar que la dispersión de datos no es homogénea, mostrando así valores de desviación estándar altas, mucha dispersión de datos, hay poca precisión (capacidad para repetir valores).

**Tabla 10: Valores del recuento de plaquetas según edad expresados en media y desviación estándar**

Plaquetas ( $10^9$ /L)	PEDIATRICO	ADULTO
<b>Media</b>	324.59	408.52
<b>Desviación estándar</b>	278.97	241.76
<b>Valor mínimo</b>	5.5	12
<b>Valor máximo</b>	990	985

Fuente: Fuente: Autoría personal

De los 251 casos revisados, se tiene un 13% (33/251) que corresponden a casos de trombocitopenia y un 41% (103/251) a trombocitosis.

La distribución según género, los valores de trombocitosis se presentan: 39 y 64 casos en mujeres y varones, respectivamente. La trombocitopenia se ve reflejada en 21 pacientes para el caso de los varones y 12 para las mujeres.



Con respecto a las pruebas de coagulación para la población de estudio se halló:

- Los resultados para el tiempo de protrombina fue (TP) se observó en 62% (151/251) de los datos analizados. La media fue 15.9 segundos, resultado ligeramente elevado en relación a los intervalos de referencia normales, empleados por el laboratorio. (V.R: 11-13 segundos)

El TP de la población pediátrica estuvo entre 12 a 19 segundos. En el caso de los adultos sus valores son 12 segundos y 61 segundos como datos mínimos y máximos fueron respectivamente.

- Los resultados de tromboplastina parcial activada (TPTa) se da en el 44.2% (111/251), con una media de 41.3 segundos lo cual se halla dentro de los intervalos normales. (V.R: 30-45 segundos)

El TPTa de la población pediátrica se encuentra entre 32 y 69 segundos. La población de adultos tuvo como valores mínimos y máximos respectivamente, 22 y 69 segundos.

- Los resultados de fibrinógeno corresponden al 43.8% (110/251), siendo su media 4.1 g/L, valor dentro de los intervalos normales. (V.R: 2-5g/L)

El fibrinógeno de la población pediátrica osciló entre 2.7 y 5.56 g/L. La población de adultos muestra datos que varían de 1.43 a 8.38 g/L.

- La prueba de dímero D se realizó en 71 pacientes correspondiendo al 30.7% del total. Tenemos resultados positivos que suman 40 y 31 casos negativos. Los resultados de dímero D positivo muestran un ligero predominio sobre los resultados negativos en razón de 1.3 a 1. El grupo que presenta mayor cantidad de casos positivos es la población adulta, con 37 casos.

#### **4.3.2 FASE ACELERADA**

Al momento del diagnóstico, se hallaron 34 casos correspondientes a LMC fase acelerada, mostrando valores de hemoglobina de 4.5g/dL a 11.7 g/dL, en

población pediátrica (todos varones). El valor mínimo y máximo reportado para la población adulta fue de 4.6g/L y 13.8g/dL, respectivamente. La distribución de datos es similar para ambos grupos, la media fue alrededor de 8.16 g/dL. Para detalle. Ver tabla 11.

Según género, se halló anemia en el 100% de mujeres, mientras que para los varones se presenta en 80.95% de casos (17/21).

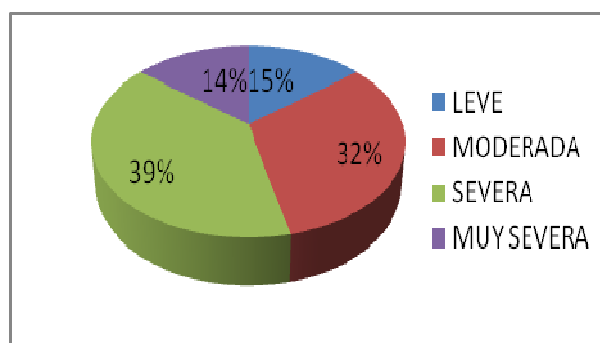
**Tabla 11. Media y Desviación estándar en los Valores de hemoglobina, según grupo etareo.**

Hemoglobina (g/dL)	PEDIATRICO	ADULTO
Media	8.15	8.17
Desviación estandar	3.05	1.95
Valor mínimo	4.5	4.6
Valor máximo	11.7	13.8

Fuente: Fuente: Autoría personal

Según el grado de anemia, se halló el mayor número de casos en el grupo de la anemia muy severa (39%) y severa (32%). Ver el gráfico 5

**Gráfico 5. Distribución de frecuencias según grado de anemia en fase acelerada.**



Fuente: Fuente: Autoría personal

Los valores reportados en el recuento de leucocitos en población pediátrica osciló entre  $15.5 \times 10^9/L$  y  $40 \times 10^9/L$ , siendo todos del género masculino. Los valores

mínimos y máximos de leucocitos reportados en población adulta van de  $5.8 \times 10^9/L$  a  $78.8 \times 10^9/L$ .

De los 34 casos revisados, la leucocitosis representó el 94.1% (32/34), sin evidencia de ningún caso con leucopenia. La distribución según género; 95.2% de leucocitosis en varones y 92.3% en mujeres; siendo semejantes.

Los datos recopilados en relación al recuento plaquetario, demuestra que los valores alcanzan un rango de  $60$  a  $808 \times 10^9$  u/L para la población pediátrica y desde  $20$  -  $871 \times 10^9$  u/L en la población adulta. Según género ,para el caso de trombocitosis tenemos 10 para varones y 6 en mujeres. La trombocitopenia, se manifiesta en 4 varones y 2 mujeres.

Los resultados de coagulación, para este grupo de estudio se presentan de la siguiente manera:

- En 67.6% (23/34) de pacientes, los resultados de TP presentaron una media 14.9 segundos, lo que mantiene una ligera elevación en relación a los intervalos normales. (V.R: 11-13segundos)

Se reportaron valores mínimos de 13 segundos, correspondientes a una mujer adulta, y valores máximos de 18.8 segundos, en un adulto varón.

- Los resultados de TPTa fueron hallados en el 55.9% (19/34) de historias revisadas, estos datos alcanzaron una media de 37.2 segundos, lo cual se halla dentro de los valores normales. (V.R : 30-45 segundos)

Los valores mínimos y máximos son: 12.6 y 54 segundos ambos en población adulta femenina. En población pediátrica, solo se observó un valor.

- Los resultados de fibrinógeno corresponden al 52.9% (18/34), con una media de 4.3 g/L. Los valores observados oscilan entre 2.67g/L, valor mínimo en mujer adulta, y 6.59 g/L, en varón adulto. (V.R: 2-5g/L)

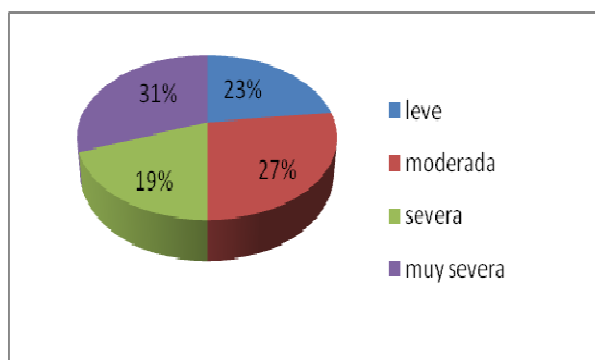
- Se recopiló información de 14 casos que se realizó dímero D, de los cuales tenemos 2 resultados positivos frente a 12 casos con resultado negativo. Los resultados de dímero D negativo muestran un predominio sobre los resultados positivos en razón de 6 a 1.

#### 4.3.3 FASE BLASTICA

Se hallaron 31 historias clínicas con diagnóstico de fase blástica, los valores de hemoglobina oscilan alrededor de una media de 7.61 g/dL, donde sus valores mínimos se reportan en pacientes varones adultos, con 2.6 g/dL, y pediátrico con 2.9 g/dL. Todas las mujeres presentan anemia al momento del diagnóstico (10/10) y 90.48% de varones repite dicha condición (19/21)

La distribución de casos según el grado de anemia, se muestra en el gráfico 5, con un 31% de casos con “anemia muy severa” seguida de la “anemia moderada” con 27%. Ver gráfico 6.

**Gráfico 6. Distribución de grado de anemia en fase blástica.**



Fuente: Fuente: Autoría personal

De los 31 casos revisados, la leucocitosis representó el 96.8% (30/31) y ningún caso reportó leucopenia. Los valores reportados de leucocitos se encuentran entre  $10.5 \times 10^9/L$  y  $98.5 \times 10^9/L$ . El valor mínimo corresponde a una mujer adulta y el valor máximo, a un varón adulto. Se reporta un único caso de paciente pediátrico.

La distribución según género demuestra porcentajes similares de leucocitosis entre varones y mujeres, 90 y 100 % respectivamente.

Los datos recopilados referentes a los recuentos plaquetarios indican que los valores van de 9 a  $933 \times 10^9$  u/L .Todos estos valores reportados principalmente en población adulta.

La trombocitosis se presentó en un 100% de la población pediátrica (único valor) y en 10 casos (10/31) en población adulta;de estos ,2 son en mujeres. La trombocitopenia se presenta en 8 casos de la población adulta más no en pacientes pediátricos.

- Los resultados para el TP, se observó en 64.5% (20/31) de datos analizados. La media es de 19.4 segundos, resultado elevado en relación a los intervalos de referencia normal. El TP de la población varía entre 12.6 a y 75 segundos.(V.R :11-13 segundos)
- Los resultados de TPTa se halló en 54.8% (17/31), con una media de 41.1 segundos lo cual se halla dentro de los intervalos normales.(V.R: 30-45 segundos)

El TPTa del grupo evaluado se reportó entre 29-136 segundos. Se tuvo un único valor de TPTa para la población pediátrica (29 segundos) y el máximo valor se reportó en la población adulta varón (136 segundos)

- La prueba del fibrinógeno se realizó en un 58.1% del total (18/31) ,siendo su media 4.7 g/L ,valor dentro de los intervalos normales. (V.R: 2-5g/L)

El fibrinógeno de la población pediátrica osciló entre 2.82 y 8.07 g/L.

- El dímero D se realizó en 13 pacientes, representando el 41.9% del total. Tenemos 11 resultados positivos y 2 negativos. Los resultados de dímero D positivo muestran un ligero predominio sobre los resultados negativos en razón de 5 a 1, aproximadamente.

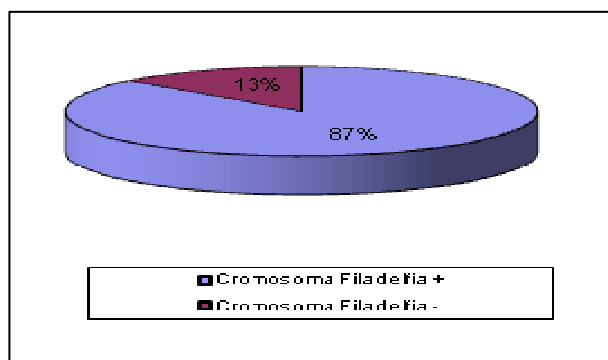
Adicionalmente a los parámetros hematológicos descritos anteriormente, se recolectó información sobre los marcadores de estirpe celular obteniendo en los estudios de inmunofenotipo de los casos de crisis blástica. Ver anexo

#### 4.3.4 Estudio citogenética presencia del cromosoma Filadelfia (Ph)

El hallazgo citogenético se evaluó en 240 casos, de los cuales se tiene 210 resultados positivos (Ph+) y 30 negativos (Ph-). Ver detalle en gráfico 7.

En relación al género el 60% de mujeres reportan Ph+, mientras sólo el 40% corresponden a varones Ph+.

***Gráfico 7. Distribución de casos de estudio citogenético***



Fuente: Fuente: Autoría personal

## V DISCUSIÓN

En el Perú, la información sobre datos estadísticos de realidad poblacional y características clínicas-hematológicas de LMC es limitada. Los indicadores epidemiológicos que se manejan a nivel mundial reflejan la realidad de cada una de las diferentes poblaciones de estudio, siendo un requerimiento importante conocer los datos de nuestro contexto para brindar un mejor diagnóstico en dicha enfermedad. Cómo afecta la LMC a nuestra población nos ayuda a dimensionar estrategias de intervención en el tratamiento y monitoreo oportuno de los pacientes.

Según las fuentes consultadas, la edad para el diagnóstico de la enfermedad varía entre los 55 y 60 años <sup>(1,2,14)</sup> siendo la frecuencia de LMC entre los 30-50 años baja y tiende a incrementarse con la edad <sup>(2)</sup> ; con un predominio en varones <sup>(2,15,16)</sup> , toda esta información contrasta con los resultados obtenidos en el presente estudio que reporta edad media de 38 años, siendo mayor la frecuencia de casos entre las edades de 31 y 50 años; mostrando menor porcentaje de casos en ambos extremos de la vida (pacientes menores de 10 años y mayores de 80 años), se repite el hallazgo que en el intervalo de edad indicado sigue habiendo un predominio en varones con 61.7% frente a un 31.8% en mujeres. En el contexto nacional, según datos del Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) muestra una pirámide poblacional truncada en población adulta joven, siendo probablemente esta una razón para los datos obtenidos.

Un punto resaltante es la información obtenida sobre la distribución de casos a nivel nacional ,dato que no se encuentra en la bibliografía de consulta.

Tenemos así un mayor número de casos en los departamentos de Lambayeque , Junín. Ancash y Piura.

La sintomatología de la LMC desde las manifestaciones iniciales incluyen según su frecuencia astenia, anorexia o pérdida de peso, sudoración, fiebre, dolores óseos, cefalea, dolor esternal, hepatomegalia y esplenomegalia. Otros síntomas

menos frecuentes serán los ocasionados por hipermetabolismo, como sudoración nocturna, intolerancia al calor, pérdida de peso que simula una tirotoxicosis, artritis gotosa aguda, priapismo, acúfenos, dolores a consecuencia de infartos esplénicos, diabetes insípida sensible a vasopresina o infiltrado peri vascular de neutrófilos en la dermis <sup>(10)</sup> . Siendo frecuente la organomegalia, en 75% de los casos y mostrando también aquellos que no presentaron sintomatología alguna, representando el 50% en algunos estudios <sup>(1,2,23)</sup> De acuerdo a la información obtenida del estudio solo el 5% de nuestros casos fueron asintomáticos contrastando así con bibliografía estudiada. Se entiende que nuestra población acude a los servicios de salud al presentar ya molestias intolerables cuando ya la enfermedad este en curso y no como medida preventiva. Para el estudio, la información relacionada a los síntomas y signos se recolectó al inicio (en el momento del diagnóstico) y no a posteriori.

Este trastorno mieloproliferativo clonal, que se origina en una célula primitiva mieloide, posee la capacidad de diferenciación, de maduración y realiza las funciones normales de las células que reemplaza en la médula <sup>(19)</sup> características que facilitan la evolución gradual y progresiva de la enfermedad que desencadena en un cuadro similar al de la leucemia aguda .

Se sugiere como indicador presuntivo de progresión: el número de blastos o basófilos, tomando en cuenta el estudio de frotis de lámina periférica o médula ósea. En la actualidad, se manejan pruebas que definen características relevantes y distintivas de progresión, como estudios citogenéticos (evolución clonal) para indicar LMC en fase acelerada <sup>(7,18,21,24)</sup>

Dentro de las manifestaciones de laboratorio, la más destacada en el hemograma <sup>(12)</sup> , es la hiperleucocitosis, que en un tercio de los casos supera los 100 000 elementos por milímetro cúbico (mm<sup>3</sup>), observándose en la lamina una mieleemia sin hiatus leucémico. La hemoglobina es inferior a los 12 gr/dL en el 65%, aunque la anemia es en general moderada durante la fase crónica. Un 25% presentan



trombocitosis superior a 700 000 por mm<sup>3</sup> y solamente 5% tienen trombocitopenia

(25)

La información recopilada para fines del estudio son tomadas de los hemogramas que se realizaron como primera prueba para el diagnóstico de LMC, se tiene un enfoque de la presentación de los tres linajes mieloides con leucocitosis, anemia y trombocitosis, que son las anomalías preponderantes en el grupo de estudio. Tal es así que tenemos un 82.6% (261/316) de casos con leucocitosis, distribuidos en las tres fases de LMC contrastado con los 10 únicos casos de leucopenia que se reportaron, y ,estos ubicados en la fase crónica.

La presentación de anemia es común en alrededor del 82.6%(261/316) de la población total. Los casos de anemia varían de moderada a severa intensificándose con el devenir de la progresión de la enfermedad, viéndose casos de anemia muy severa durante la fase blástica.

El análisis de los valores de las plaquetas resulta complejo, ya que no se tuvo una data homogénea siendo muy dispares, este dato no se registró en la mayoría de los casos. Obteniéndose así un 41.1% (130/316) de casos con trombocitosis en contraste a la trombocitopenia que representa el 14.9% (47/316) siendo así una situación clínica menos frecuente al comparar la bibliografía que reporta 5% de casos, nuestro estudio registra porcentajes más altos.

En la bibliografía de consulta (según Bortholeiroy Chiatorez-2008) se informa la importancia de pruebas complementarias, como las pruebas de coagulación más no hay referencia que brinde información sobre los resultados de las mismas en las diferentes fases de la enfermedad.

Por las múltiples características revisadas, la LMC es una entidad con cursos bifásicos o trifásicos diferenciados por parámetros clínicos-hematológicos <sup>(10)</sup>

Tal es así que tenemos a la fase crónica, acelerada y blástica. Cada una de ellas con particularidades que la distinguen una de la otra, es allí la importancia de

poder identificar la fase en la que se encuentra el paciente. Para tal fin, resultan útiles los parámetros clínicos-hematológicos.

Diversas definiciones se han descrito para la distinción de las diversas fases de LMC tal es así que tenemos como fuente oficial la OMS seguida de otros como el M.D. Anderson Cancer Center (MDACC) y la clasificación de Transplante de Sangre y Medula ósea Internacional (IBMTR) <sup>(13)</sup> Donde se tiene en cuenta el número de blastos, basófilos y eosinófilos <sup>(1,2,23)</sup> en sangre periférica y médula ósea como también los valores de hemoglobina, leucocitos y plaquetas.

Un estudio de Cortes (et. al), realizado en el 2006 con 809 pacientes evaluados que propone nuevos criterios para clasificación de fase acelerada y fase blástica bajo el argumento que clasificaciones anteriores fueron hechas antes del uso de inhibidores de tirosin quinasa e imatinib; adoptados actualmente como tratamiento de primera línea en LMC<sub>(13)</sub>

La fase crónica se diagnostica en un 90% de los pacientes y se define por laboratorio con: leucocitos  $>20 \times 10^9/L$  con  $<10\%$  blastos en sangre periférica o médula ósea y basófilos  $< 20\%$  según MDACC-criterios usados para la clasificación de nuestra población de estudio.

Al microscopio, se encuentran a los neutrófilos en diferentes etapas de maduración, con picos en el porcentaje de mielocitos y neutrófilos segmentados. Hay aumento absoluto en concentración de basófilos en todos los pacientes, pudiendo ser útil este dato en el diagnóstico diferencial <sup>(22)</sup> La hemoglobina puede ser normal o con una ligera anemia, y el número de plaquetas es generalmente normal o elevado (aprox 50% de pacientes al diagnóstico)<sub>(10)</sub> y trombocitopenia en 5% de los casos<sub>(1)(13)</sub>

Los pacientes diagnosticados en fase crónica representan el 79.4% de la población de estudio en ellos notamos valores de hemoglobina que determinan anemia que va de moderada (27%) a leve (24%) y muy severa (24%). Hay un

predominio de leucocitosis (79.3%) y trombocitosis (41%) siendo mínimo el número de casos con leucopenia (3.6%) y trombocitopenia (13%).

Se presentan un menor número de casos con diagnóstico en fase acelerada y blastica, siendo así 34 y 31 casos respectivamente.

En 2001, la OMS modifico los criterios para diagnosticar fase acelerada, estos incluyen blastos de 10% al 19% en sangre periférica, 20% o mas basofilos en sangre periférica, trombocitopenia persistente menor a 100 000/mm<sup>3</sup> no relacionada con el tratamiento o trombocitosis. Según la MDACC, los blastos deben ser  $\geq 15$  y sumados a los promielocitos son  $\geq 30$ , otra propuesta es la presentada por IBMTR, que toma como criterios los blastos  $\geq 10$  y éstos sumados a los promielocitos dan  $\geq 20$ . Notamos una clasificación heterogénea según el ente que lo presente. Un criterio común para los organismos (OMS-MDACC-IBMTR) es la evolución clonal, información que no fue propósito de este trabajo pero es considerado un tema de interés para futuras investigaciones.

Los criterios diagnósticos propuestos por Kantarjian y colaboradores <sup>(24)</sup> estudiados en 357 pacientes con LMC, analizados al momento de desarrollar características sugestivas de fase acelerada. En este grupo, una mediana de supervivencia menor de 18 meses se asocio con la presencia de evolución clonal, un porcentaje de blastos en medula ósea mayor al 15% y menor al 30% en sangre periférica o medula ósea; porcentaje de blastos mas promielocitos mayor al 30% en sangre periférica o medula ósea, siempre y cuando el porcentaje de blastos sea menor al 30%. Porcentaje de basófilos mayor al 20% en sangre periférica y recuento de plaquetas menor a 100 000/mm<sup>3</sup> no relacionado con el tratamiento. Incluyen un incremento del recuento de plaquetas que no responde al tratamiento, un incremento del recuento leucocitario difícil de controlar o con una duplicación en menos de cinco días, anemia que no responde al tratamiento<sup>(24)</sup>

Los criterios que usamos para la clasificación de los pacientes, fueron de la OMS tanto para el número de blastos como basófilos. Causa interés cuántos casos nuevos se tendrían con la re-clasificación usando criterio de MDACC o IBMTR.

Los pacientes diagnosticados en esta fase, son 34 y se observan casos de leucocitosis en el 94% de casos y trombocitosis en un total de 47%. La trombocitopenia, es un estado inusual y poco común en la población de estudio.

Algunos pacientes desarrollan la fase blástica de la enfermedad sin pasar por este estado intermedio<sup>(2)</sup> Esta progresión (sin fase de aceleración) es frecuente, ya que se observa en 60% de casos <sup>(7)</sup> , de los cuales el 75% tendrán marcadores mieloides en las células tumorales y el resto un fenotipo linfoide<sup>(15)</sup>

De la población en estudio se tienen 36 casos que progresaron de una fase a otra, ya sea de comportamiento bifásico o trifásico. Sólo 02 casos progresaron de fase crónica a fase blastica (sin fase acelerada), información que es diferente a la bibliografía revisada <sup>(7)</sup> . Se hallaron 09 casos con fase de aceleración previa. Siendo así pocos los casos al compararse con la bibliografía. Esto podría estar en relación a información incompleta en las historias clínicas examinadas.

La crisis blastica consiste a un cuadro semejante a leucemia aguda, con la invasión más o menos rápida por blastos de la medula ósea, la sangre periférica y a veces de otros órganos <sup>(7)</sup> El diagnostico se realiza al encontrar más del 30% de blastos en sangre periférica, más del 20% en medula ósea o enfermedad extramedular (17,5% de los casos).

La anemia (40% de casos presentan hemoglobina inferior a 9,0g/dL) suele ser el primer signo de evolución a crisis blástica. En esta fase se suele apreciar localizaciones extramedulares, sobre todo óseas, cutáneas, pleuro pulmonares y en el sistema nervioso central. En el hemograma los leucocitos pueden estar más o menos elevados (media de 69 000 DS+- 7 500); porcentaje de blastos variable y es frecuente encontrar trombocitopenia (37,5% de pacientes recuentos menores a 100 000). El criterio que sufre una baja dramática, es la hemoglobina registrando concentraciones desde 2.9 g/ dL. La anemia muy severa representa el 31% y la anemia severa, el 19%. Los recuentos de leucocitos y plaquetas se incrementan alrededor del 96.7% y 35.4% de la población de estudio. La bibliografía, nos indica

que para esta fase se reportan casos de trombocitopenia para nuestro caso son aislados los cuadros de trombocitopenia, sumando sólo 8.

El estudio de Cortes et al mostró que pacientes con blastos entre 20% y 29% tienen respuesta citogenética y sobrevivencia significativamente menores que pacientes con numero de blastos mayor igual a 30%. En este punto es importante destacar que el número de blastos es una variable continua y que cualquier punto de corte será siempre arbitrario <sup>(13)</sup> Las clasificaciones no distinguen entre crisis blastica linfoide o mieloide, pero es importante desde el punto de vista biológico. En 70% de casos de crisis blástica, la transformación es mieloide y 20% a 30% es linfoide <sup>(22)</sup> , o raramente bifenotípica, aunque este tipo de leucemia es más frecuente en la crisis blástica de LMC que en LMA de novo <sup>(13)</sup>

El análisis de la data de aquellos pacientes que se les realizo exámenes de inmunofenotipo muestran que el 51.6% de ellos son clasificados como crisis blastica con marcadores mieloides y tenemos un 9.6% con marcadores linfoides. No obstante, hay un 38.7% de casos en que no se les realizo la prueba en mención, siendo una cifra considerable para la estadística presentada.

Urbano-Ispizua y col. estudiaron 40 pacientes con crisis blástica por microscopía de luz encontrando que el 17,5% de los casos correspondió a células tumorales no clasificables, el 67% a un fenotipo mieloide y el 15% a blastos linfoides. No obstante, después de realizar el estudio de marcadores inmunológicos se demostró que el 40% de los casos clasificados inicialmente como indiferenciados y algunos de las crisis mieloides correspondían a leucemias con diferenciación megacarioblasticas <sup>(15)</sup>

La LMC también está asociada con el gen de fusión BCR-ABL situado en el cromosoma Filadelfia, que se presenta en el 95-100% de los casos <sup>(7,9,20)</sup>

Para nuestro caso, se obtuvo un 87.5% (210/240) de positividad a cromosoma Filadelfia Ph con un considerable 12.5% de casos reportados (30/240) como negativo. Una desventaja de estos datos obtenidos son el número de pacientes

que no se realizó el examen citogenético que hicieron un total de 76 pacientes, una cifra significativa.

## **VI CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

Del total de casos 316 estudiados, se concluye que existe un predominio masculino, con una relación de género (masculino /femenino) de 195/121. La mayor frecuencia de casos se halló dentro del grupo etario entre 21 y 40 años (42.7% de casos). La población pediátrica menores de 10 años alcanzó el 2,8 % de casos, mientras que los adultos mayores a 70 años alcanzó el 3,8 % de frecuencia.

Al momento del diagnóstico el 79,4% de los casos corresponden a LMC en fase crónica, mientras que la fase acelerada y blástica mostraron porcentajes semejantes; 10,8 % y 9,8 % respectivamente. Del mismo modo en todas las fases de la enfermedad se halló el predominio masculino. En relación a la presentación clínica, los signos y síntomas que fueron reportados con mayor frecuencia, destacan: la organomegalia (hepato/esplenomegalia) con 25 % del total, la pérdida de peso 16%, y los dolores óseos, articulares y abdominales que alcanzan el 11,8% de casos.

Según los parámetros hematológicos revisados en los casos con diagnóstico de LMC fase crónica, se concluye que predomina la anemia moderada, la fase acelerada muestra predominio de anemia severa y en la fase blástica, la anemia muy severa.

Los leucocitos y plaquetas presentan similar comportamiento en las 3 fases de la enfermedad., mostrándose leucocitosis y trombocitosis indistintos del sexo y edad.

Mientras que en las pruebas de coagulación se detecta sólo el aumento de los resultados del Tiempo de Protrombina, permaneciendo las demás pruebas dentro de los rangos de referencia normal.

Las concentraciones de hemoglobina y hematocrito, van disminuyendo en cada fase de la enfermedad, mientras que los leucocitos se van incrementando; sin embargo en el caso de las plaquetas si bien disminuyen, se hallaron casos donde ocurre el incremento mayor a 5 veces el límite superior del intervalo normal.

## **RECOMENDACIONES**

Una gran limitación del presente trabajo fue la información incompleta presentada en las historias clínicas, no teniendo la data al 100% de manera uniforme.

Esto se observó tanto en las pruebas de coagulación y detección del cromosoma Ph por cariotipo y/o la detección del re-arreglo BCR-ABL (técnicas moleculares). Mostrando así la falta de uniformidad de los clínicos para el diagnóstico de la enfermedad LMC.

Es de suma importancia fortalecer los estudios estadísticos que asocien variables intervinientes (género y edad) junto al recuento de leucocitos y plaquetas para demostrar si la asociación es estadísticamente significativa.

Los valores de basófilos y blastos obtenidos para la clasificación de la LMC, deberían ser tomados para evaluación de progresión negativa a través del tiempo quedando así una puerta abierta a la investigación.

La OMS recomienda en sus criterios de diagnóstico, la evaluación de fibrosis en la médula ósea a través de una biopsia, que es poco común en la fase crónica; pero pueden surgir con la progresión de la enfermedad. Según nuestro estudio solo se realizaron 43 estudios de fibrosis en biopsias de médula ósea.

## VII REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

- 1) B. Clarkson, A. Strife, D. Wisniewski, CL. Lambek, C. Liu. *Chronic myelogenous leukemia as a paradigm of early cancer and possible curative*. Leukemia Julio, 2003; 17 1211-1262
- 2) Chávez GM, Ayala SM, Mayani H. *La leucemia mieloide crónica en el siglo XXI: biología y tratamiento*. Revista de investigación clínica vol.61. No 3, Mayo-Junio, 2009; 221-232
- 3) Francisco J. P. Aranha. *Leucemia Mielóide Crónica.-Transplante de médula ósea* .Rev.bras.hematol.hemoter. 2008; 30(supl 1); 41-46
- 4) Michael W. Deininger. *Chronic myeloid leukemia : An Historial Perspective*. ASH Education Book [internet] January 1, 2008 vol. 2008 No 1:418
- 5) Ana Libia Moreno García. *Respuesta de los pacientes con leucemia mieloide crónica al tratamiento con imatinib*. [Tesis bachiller] Facultad de ciencias de la Pontificia Universidad Javeriana. Bogota dc 2009
- 6) Robbins y Coltran. *Patología estructural y funcional*. 7ª edición. España, S.A. Elsevier .2007
- 7) Pavón MV, Hernández RP, Martínez AG, Agramonte LIO , Jaime FJ, Bravo RJ . *Leucemia mieloide crónica. Actualización en citogenética y biología molecular*. Rev. Cuba. Hematol.inmunol.hemoter; 21 (2) mayo-ago 2005
- 8) Jerald P. Radich. *Chronic myeloid leukemia 2010: Where are you we now and where can we go?*. ASH Education Book [internet] December 4;2010 no 1; 122-128
- 9) C. Boqué Genovart, F. Hernández Navarro. *Síndromes mieloproliferativos crónicos*. Hematológica (ed. Esp) vol.87, suppl.6 Octubre 2003: 171-187
- 10) José Valentín García Gutiérrez. *Factores pronóstico en LMC filadelfia positiva en pacientes tratados con inhibidores de la tirosincinasa-España* [tesis doctoral ] . Universidad de Granada. Departamento de Medicina; 2008
- 11) Catriona H. Jamieson . *Chronic Myeloid Leukemia Stem Cells*. ASH Education Book [internet] January 1, 2008 vol. 2008 No. 1 ; 436-442



- 12) Navarro C, Juan, Carracedo G, Carlos, Samanez F, César, Vargas C, Olga, Artete A, Cecilia, Garrido L, Sebastián et al .*Uso de recursos sanitarios para tratar la leucemia mieloide crónica en Perú*. Acta méd-peruana, ene/mar 2010, vol 27, no1; 53-61
- 13) Bortolheiro T, Chiattonne C. *Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação*. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2008; 30 (supl 1) : 3-7
- 14) Millot, F , Traore,F , Guilhot,J, Nelken,B , Leblanc,T , Leverger , G ,et al. *Clinical and biological features at diagnosis in 40 children with chronic myeloid leukemia*. Pediatrics vol. 116 no 1 july 2005; 140-143
- 15) Rodríguez,M , Cardona ,A, Grajales,M, Enciso,L, Ruiz ,G , Yepes, A et al. *Leucemia mieloide crónica en crisis blástica. Bases moleculares y diagnóstico*. Rev. Venez.oncol. 2007; 19(4): 287-296
- 16) Meza EJ, Gutiérrez AM, Vásquez CA, Delgado CJ, Esparra FM, Gonzales GJ. *Prevalence of the BCR/ABL 1 transcripts in Mexican patients with chronic myelogenous leukemia*. Rev. Invest. Clin 2007 ;59 (5): 338-341
- 17) James W. Vardiman, Nancy Lee Harris, and Richard D.Brunning. *The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms*. Blood. 2002: 100; 2292-302
- 18) Sacaría, A, Testoni, N, Valenti, A, Luatti, S, Tonelli,M , Marzocchi ,G , et al. *Chromosome abnormalities additional to the philadelphia chromosome at the diagnosis of chronic myelogenous leukemia: pathogenetic and prognostic implications*. Cancer Genetics and Cytogenetics 199(2010) 76-80
- 19) Rey, L, Montenegro, *LMC, estado del arte*. Rev. Univ.ind. Santander. Salud vol.41 n°2 Bucaramanga 2009: 169-180
- 20) Cervantes, F, Roman, J. *Avances en la biología y tratamiento de la LMC* . Hematológica (ed.esp) vol 86, supl 1, Octubre 2001:90-101
- 21) Quintas, A, Cortes, J. *Molecular biology of bcr-abl 1-positive chronic myeloid leukemia*. Blood [internet] February 19, 2009 vol. 113 no. 8 1619-1630
- 22) Socorras FB, Cabrero RH. *Aspectos ultraestructurales de la LMC* .Rev. Cubana hematol.inmunol.hemoter 2001; 17(1) : 25-30

- 23) Espinosa ME, Espinosa EE, Pavon MV, Hernández PC, Avila CO, Ramón RL et al. *Tratamiento de la LMC con mesilato de imatinib en pacientes resistentes o intolerantes al interferon recombinante. Resultados preliminares.* Rev. Cubana hemato.inmul.hemoter 2010; 26(1) :12-26
- 24) Combaiiza JF, Rodríguez ML, García J, Acevedo DM, Gálvez K, Cardona A, et al. *Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de leucemia mieloide crónica en Colombia.* Rev. Colomb.cancerol. 2008; 12(3) :126-142
- 25) M. Nese . *Leucemia mieloide crónica.* Arch. Med.Int. 1993 vol.XV ;125:127

## ANEXOS

### Anexo 1 : Distribución de casos de LMC , por departamentos del Perú

DEPARTAMENTO	# CASOS	%
Ancash	13	8.2
Amazonas	2	1.3
Apurímac	5	3.2
Arequipa	8	5.1
Ayacucho	5	3.2
Cajamarca	11	7.0
Cuzco	5	3.2
Huancavelica	6	3.8
Huanuco	3	1.9
Ica	12	7.6
Junin	17	10.8
La Libertad	10	6.3
Lambayeque	18	11.4
Loreto	4	2.5
Madre de Dios	1	0.6
Pasco	4	2.5
Piura	13	8.2
Puno	2	1.3
San Martín	5	3.2
Tacna	2	1.3
Tumbes	2	1.3
Ucayali	10	6.3
<b>Total</b>	<b>158</b>	

Fuente: Fuente: Autoría personal

### Anexo 2: Escala De La OMS Para Valoración De La Anemia

Grado de anemia	Escala OMS (cantidad de Hb en sangre)
Ausente (grado 0)	> 11g/dL (6.8 mmol/L)

Anemia leve (grado 1)	9.5-10.9 g/dL (5.9-6.8 mmol/L)
Moderada (grado 2)	8.0-9.4 g/dL (5.0-5.9 mmol/L)
Severa (grado 3)	6.5-7.5 g/dL (4.0-4.7 mmol/L)
Muy severa (grado 4)	Menos de 6.5 g/dL (4.0 mmol/L)

Fuente: Propia

**Anexo 3 :Inmunofenotipos de los casos de LMC en Fase Blástica.**

Inmunofenotipo	Número de casos (%)
<b>Mieloide</b>	16 (51.6%)
<b>Linfoide</b>	3 (9.6%)
<b>No reporta</b>	12 (38.7%)

Fuente: Fuente: Autoría personal